Duplicate

Aus der I. Medizinischen Klinik
des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Eppendorf
(Direktor: Prof. Dr. L. Brauer).

0 25 '32
Lane Medical Library

# *Erfolge und Grenzen der Lebertherapie bei perniciöser Anämie.*

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DER
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER
HAMBURGISCHEN UNIVERSITÄT

VORGELEGT VON
MATHILDE DRÜNERT
BREMEN

1931
DRUCK: FRIEDR. BOSSE, BRAUNSCHWEIG, GIESELER 6

Referent:
Prof. Dr. ~~Le Blanc.~~ Brauer

Es ist selten in der Geschichte der Therapeutik ein so erstaunlicher Erfolg zu beobachten wie in der Behandlung der perniciösen Anämie mit Leber. Auch jetzt noch nach fünf Jahren muß man sagen, daß die Lebertherapie als eine Dauertherapie tatsächlich das gehalten hat, was man sich von ihr versprochen hat

In der größten Mehrheit der Fälle wurde die Anämie für die Zeit der Leberverabreichung beseitigt.

Welche Vorteile die Lebertherapie gegenüber der Arsentherapie bietet und wo ihre Grenzen sind, läßt sich wohl am besten durch kritische Beobachtungen und Vergleiche an Hand von Krankengeschichten vor der Leberära und jetzt beurteilen.

Ich stütze mich dabei auf die mir zugänglichen Krankengeschichten der seit dem Jahre 1895—1930 ins Eppendorfer-Krankenhaus eingelieferten Perniciosakranken und werde zur Kontrolle Fälle aus der Literatur heranziehen.

Es sei noch einmal grundsätzlich betont: Es handelt sich hier um die echte Biermersche Anämie mit dem typischen Blutbild, bei der eine auslösende Ursache nicht bekannt ist. Ich schließe also aus die perniciöse Anämie durch Botriocephalus, bei Gravidität und Lues und ebenso alle perniciosaähnlichen Zustände, die durch Carcinom, Sepsis oder Endocarditis bedingt sein können und oft schon Anlässe zu Verwechslungen mit der echten Biermerschen Anämie gegeben haben.

Um erst einmal Betrachtungen über die Therapie anzustellen, ist zu sagen, daß bis 1926/27 alle Fälle in der Eppendorfer Klinik noch nach den alten Prinzipien behandelt wurden: Eisen, Arsenkuren, Neissersche Arsenstöße, Salvarsan, Coli-Autovaccine, Bluttransfusion und Injektionen, Höhensonne, Röntgen- und Diätetische Maßnahmen Die Fülle der Behandlungsmethoden zeigt schon, welche Mühe man auf die Therapie verwandte.

Immer wieder waren es die Theorien über die Entstehung der perniciösen Anämie, die einen Ansporn zu neuen Heilversuchen gaben. Seyderhelm z. B. setzte sich für die intestinale Entstehung der perniciösen Anämie ein, da er im Magen besonders viel Coli und andere Bakterien gefunden hatte. Er

selbst schreckt vor dem Vorschlag, eine Colostomie mit Darm-Spülung zu machen, nicht zurück. Diesem operativen Vorgehen war jedoch kein Glück beschieden.

Und ähnlich ging es mit vielen anderen therapeutischen Versuchen Z B. war die Entmarkung der Knochen ein heroischer Versuch, gegen die perniciöse Anämie vorzugehen — der Erfolg war gering — und da einige Male Todesfälle dabei vorkamen, ist diese Methode wieder verlassen worden; ebenso wie die Milzexstirpation, deren Gefahren doch ungleich größer waren als die therapeutischen Erfolge.

Von der Salvarsan-Therapie und der Proteinkörpertherapie hat man ebenso keine Erfolge gesehen und ist jetzt wieder allgemein davon zurückgekommen.

Nur die Bluttransfusion spielt bis heute eine gewisse Rolle. Zwar gelingt es nicht allein durch die Transfusion eine Perniciosa zur Remission zu bringen. Aber es hat sich doch gezeigt, daß in ganz desolaten Fällen, deren Anämie so bedrohlich ist, daß sofort etwas geschehen muß, die Transfusion oft lebensrettend wirkt, und wir sie auch heute nicht entbehren können.

Die älteste Behandlungsweise jedoch, die auch heute noch in manchen Kliniken neben der Lebertherapie ihren Platz behauptet, ist die Arsenmedikation. Neben den oben geschilderten Versuchen kam man bis zur Zeit der Lebertherapie immer wieder auf das alterprobte Arsen zurück.

Sehe ich die alten Perniciosa-Fälle der Eppendorfer-Klinik bis 1926/27 durch, so herrscht auch hier die Arsenmedikation vor. Die Wirkungsweise ähnelte in Vielem der Leberwirkung. Die Patienten wurden damals wie jetzt stark anämisch eingeliefert, mit strohgelber Gesichtsfarbe und dem charakteristischen matten Ausdruck. Dazu kommt meist eine leichte Gedunsenheit des Gesichts und das Fehlen fast jeglicher Abmagerung. Der körperliche Befund ergab dann weiter nichts als einige anämische Geräusche am Herzen, evtl. eine Glossitis, eine Achylie und nicht immer spinale Affektion. Das einzige beweisende Moment für die Perniciosa war und ist das Blutbild: Megalocytose, erhöhter Färbeindex und Leukopenie. Bei den Arsengaben, sei es per os oder subkutan, setzte die Wirkung nach einer gewissen Zeit, nicht sofort, ein. Das Knochenmark brauchte erst diese Zeit, bis es auf den Reiz zu antworten imstande war, d. h. es mußte erst ein Zeitpunkt erreicht werden, wo das Knochenmark auch ohne Therapie regenerationsfähig war. — Also eine Spontanremission mußte abgewartet werden, die dann durch Arsen wirksam unterstützt wurde. —

Schon nach kurzer Zeit merkte man dann eine subjektive Besserung des Patienten. Er fühlte sich wieder frischer und leistungsfähiger, und bald bemerkte man auch objektiv, wie die Gesichtsfarbe rosig wurde, die Schleimhäute gut durchblutet

waren, und das Befinden sich ganz wesentlich besserte. Den endgültigen Beweis erbrachte das Blutbild, in dem der Färbeindex stieg, die Zahl der Erythrocyten und der Leukocyten wieder zunahm, und die Jugendformen Megaloblasten und Myelocyten verschwanden. Es folgen zwei charakteristische Krankengeschichten:

*I. Amanda v. B. 13. 7. 1909 48 J.* *Arsentherapie.*

Litt schon seit 1903 an Magenbeschwerden, Blässe und Mattigkeit. 1907 unternahm Patientin Seereise nach Ostasien. Sie war viel seekrank, magerte ab und wurde zusehends blasser. Seit dem Winter 1908/09 war sie immer etwas entzündet im Mund, und seit April wurde sie schwindelig und matt. Kleine Geschwüre unter der Zunge.

| | | | |
|---|---|---|---|
| Am 14. 7. | Hb. 32% | E. 1 865 000 | L. 3 600 |
| » 22. 7. | » 32% | » 1 705 000 | » 5 000 |
| » 29. 7. | » 30% | » 2 050 000 | |

Also schon bevor eine Therapie einsetzt Ansteigen der Erythrocytenzahl auf 2 050 000. Pat. bekommt vom 5. 8. an *Arsentropfen.*

| | | | |
|---|---|---|---|
| Am 12. 8. | Hb. 40% | E. 1 975 000 | L. 7 500 |
| » 24. 8. | » 50% | » 2 400 000 | » 8 750 |

Nun stetes Ansteigen von Hb. und E

| | | | |
|---|---|---|---|
| Am 3. 9. | Hb. 62% | E. 3 075 000 | L. 5 700 |
| » 13. 9. | » 65% | » 3 230 000 | » 4 750 |

Eine deutliche Besserung des Allgemeinbefindens, Pat. sieht sehr frisch aus.

| | | | |
|---|---|---|---|
| Am 20. 9. | Hb. 68/70% | E. 3 120 000 | L. 3 700 |

*II. Sophia Sch. 17. 10. 1910 54 J.* *Arsentherapie.*

1908 ängstlich, nach Meinung der Patientin infolge Herzüberanstrengung.

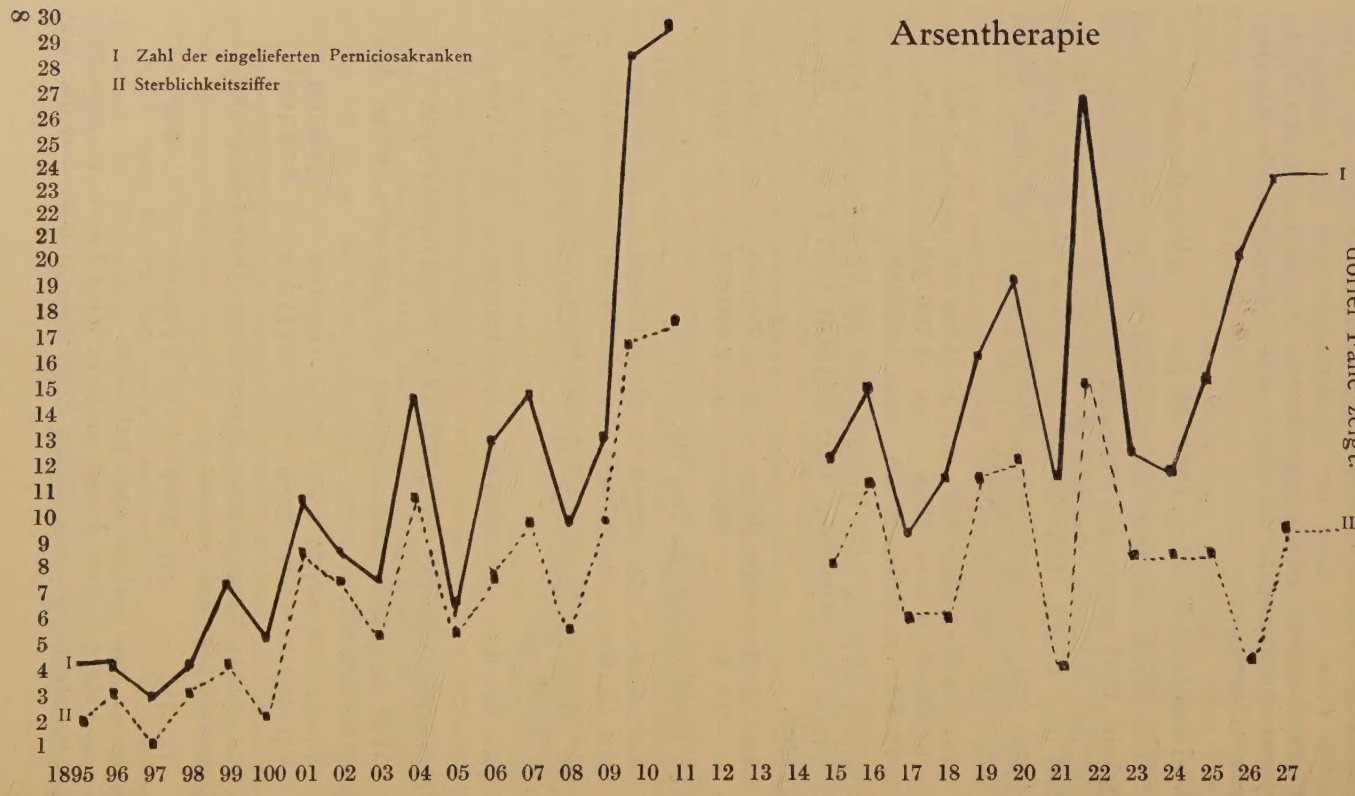
| | | | |
|---|---|---|---|
| 17. 10. | Hb. 15% | E. 650 000 | L. 2 700 |
| 1. 11. | » 25% | » 1 141 600 | » 2 100 |

Poikilozytose, Megaloblasten, Anisozytose. Jetzt Beginn der Therapie mit *Liq. kal. arsenic.*

| | | | |
|---|---|---|---|
| 12. 11. | Hb. 30% | E. 1 475 000 | L. 2 600 |

Patientin wird auf Wunsch entlassen.

Es gelang jedoch längst nicht in allen Fällen, kürzere oder längere Remission zu erzielen. Erschreckend hoch war die Zahl




derer, die ad exitum kamen, wie auch die Kurve der Eppendorfer Fälle zeigt.

Nach einer oder mehreren solcher Remissionen kam dann immer ein Rückfall, der tödlich endete.

Seit dem Jahre 1926 hat sich eine wesentliche Wendung zum Besseren vollzogen. Durch die Aufsehen erregende Entdeckung der Lebertherapie durch Minot und Murphy. C. H. Whipple und Robscheit-Robbins studierten als erste 1920 die Blutregeneration durch Aderlaß bei anämischen Hunden und durch den Einfluß der Ernährung. Sie bestimmten jede Woche das regenerierte Haemoglobin in Gramm und kamen zu dem Ergebnis, daß die verschiedenen Medikamente verschiedene Wirkung zeigten Arsen war unwirksam, Eisen dagegen sehr wirksam. Von den Nährmitteln nahmen jedoch neben Muskulatur, Niere und Herz-, Rind- und Kalbleber den ersten Platz ein. Bei 15-tägiger Leberernährung stieg der Haemoglobingehalt auf 90 und 100%. Whipple hatte schon damals die Möglichkeit der Behandlung der menschlichen Anämien mit dieser Methode ausgesprochen und so die Epoche zur therap.-Erprobung am Menschen eröffnet.

Bei perniciöser Anämie stellten jedoch Minot und Murphy von der Haward-University in Boston die ersten Serienversuche beim Menschen an — mit großem Erfolg. Sie gaben zu einer fettarmen, gemüse- und vitaminreichen Kost Leber in verschiedener Form:

1. *roh* als Brotaufstrich mit Zitrone oder in Bouillon oder Tomatensauce und als Confiture bei Kindern;
2. weniger wirksam — *gekocht;*
3. in Form von trockenen Extrakten;
4. in Form von gereinigten Extrakten.

Die Amerikaner hatten einen ganz unerhörten Erfolg zu verzeichnen. Durch die Leberdiät schien endlich *das* spezifische Mittel gegen die perniciöse Anämie gefunden zu sein. Man glaubte sogar der Aetiologie der perniciösen Anämie auf der Spur zu sein, wenn man meinte, daß durch Leber derjenige Stoff im menschlichen Körper ersetzt würde, der bei der Bildung der roten Blutkörperchen im Knochenmark der perniciös Anämischen fehlte. Leider haben sich diese Hoffnungen nicht bewahrheitet. Weder ist man der Aetiologie der perniciösen Anämie nähergekommen, noch hat man eine wirkliche Heilung der perniciösen Anämie erzielen können.

Bei der Durchsicht der Eppendorfer Krankengeschichten fällt auf, daß die Wirkung der Leber ähnlich der des Arsens ist. Die Kranken bekommen schon nach kurzer Zeit eine rosige Gesichtsfarbe, subjektiv fühlen sie sich kräftig und leistungsfähig.

Die Urobilinkörper im Harn verschwinden. Der Haematingehalt des Serums nimmt ab, und alle Zeichen der Blutregeneration treten auf: Reticulocyten, Verschwinden der Glossitis, Steigen des Appetits — Besserung des perniciös anämischen Blutbildes. Zur Illustration folgende Fälle:

*III. Franz Pr. 24. 8. 1929, 49 J.* *Lebertherapie.*

Schon seit 1927 und Februar-März 1929 im Krankenhaus. Er kommt jetzt wieder, da er vor sechs Wochen schwach und matt wurde, dabei häufiges Aufstoßen und gelbe Hautfarbe. Er ist völlig appetitlos und leidet an Kopfschmerz. Nach dem Essen Druckgefühl im Oberbauch.

| | | | |
|---|---|---|---|
| 25. 8. | Hb. 45% | E. 3700000 | L. 6000 |
| 26. 8. | » 46% | » 2800000 | |
| 3. 9 | » 49% | » 2500000 | |
| 11. 9 | » 51% | » 2600000 | |

Jetzt Leberdiät — Unterstützung des Hb.-Anstieges.

| | | |
|---|---|---|
| 16 9. | Hb. 46% | E. 2300000 |
| 18. 9. | » 56% | |
| 23. 9. | » 58% | |
| 26. 9. | » 62% | |
| 30. 9. | » 63% | E. 2510000 |
| 3. 10. | » 65% | |
| 9. 10. | » 74% | |
| 15. 10. | » 84% | |
| 19. 10. | » 100% | E. 5000000 |

Patient wird gebessert entlassen.

*IV. Rosa L. 8. 7. 1927. 49 J.* *Lebertherapie.*

War als junges Mädchen immer blutarm. 1914 nach einem Eisenbahnunglück Magenbeschwerden, besonders Fleisch scheint lange im Magen liegen zu bleiben. Vor zwei Jahren zuerst Kribbeln und Schmerzen in den Händen und Füßen, zeitweise so stark, daß Patientin nicht gehen konnte. Dann eigenartiges Gefühl auf der Zunge.

| | | | |
|---|---|---|---|
| 9. 7. | Hb. 40% | E. 1920000 | L. 3800 |

Sie bekommt zuerst nur Arsen *ohne* Wirkung

| | | | |
|---|---|---|---|
| 23. 7. | Hb. 37 % | E. 2 160 000 | L. 6 800 |
| 5. 8. | » 32 % | » 3 270 000 | » 5 400 |
| 15. 8. | » 28 % | » 1 200 000 | » 5 600 |
| 26. 8. | » 37 % | » 1 460 000 | » 4 200 |

Hier also Beginn des Wiederanstiegs der Haemoglobinwerte schon *ohne Leber*, die erst von diesem Tage unterstützend gegeben wird.

| | | | |
|---|---|---|---|
| 3. 9. | Hb. 41 % | E 2 320 000 | L. 4 400 |
| 9. 9. | » 63 % | » 3 100 000 | » 6 800 |
| 17 9. | » 60 % | » 4 160 000 | » 6 400 |
| 24. 0. | » 61 % | » 3 420 000 | » 10 100 |
| 30. 9. | » 64 % | » 4 550 000 | » 7 800 |
| 7. 10. | » 68 % | » 4 490 000 | » 5 800 |

Hier könnte man vielleicht den Einwand machen, daß es das Arsen war, welches die Wirkung herbeiführte. Da jedoch alle folgenden Fälle ganz eindeutig sind, wird man auch diesen in die Reihe mit einordnen können.

*V. Emma Schl. 3. 11. 1928. 64 J. Lebertherapie.*

Auszug aus der Anamnese: Seit einem Jahr ist die Patientin gelb, schwach und appetitlos. 40 Pfund Gewichtsabnahme, unlustig, müde. In den letzten vier Wochen Oedeme und Paraesthesien an Fingern und Füßen.

| | | | |
|---|---|---|---|
| 3. 11. | Hb. 45 % | E. 2 200 000 | L. 5 600 |
| 6. 11. | » 45 % | » 1 790 000 | » 7 700 |
| 7. 11. | » 50 % | | |
| 10. 11. | » 55 % | » 2 080 000 | » 4 600 |

Also Steigen des Hb. ohne Leberdiät, Nur Bettruhe. Dabei Gewichtsabnahme durch Schwinden der Oedeme.

| | | | |
|---|---|---|---|
| 13. 11. | Hb. 60 % | E. 2 420 000 | L. 5 400 |
| 17. 11. | » 60 % | | |
| 19. 11. | » 60 % | » 1 810 000 | » 6 100 |

Jetzt erst Einsetzen der Leberdiät, also zu einer Zeit, wo die Hb.-Werte schon spontan gestiegen waren Schließlich am 11. 12. ist mit Hilfe der Leberdiät eine völlige Remission und Gewichtszunahme von 24 kg erreicht.

| | | |
|---|---|---|
| Hb. 82 % | E. 3 080 000 | L. 6 900 |

*VI. H. Eb. 17. 8. 1927. 42 J.* *Lebertherapie.*

Patientin mit blasser strohgelber Gesichtsfarbe. Diffuser Druckschmerz an den langen Röhrenknochen und über dem Brustbein. *Herz:* systolisches Geräusch über allen Ostien. *Abdomen:* Milzexstirpationsnarbe.

| | | |
|---|---|---|
| 17. 8. | Hb. 33% | E. 1 200 000 |
| 19. 8. | » 30% | » 2 680 000 |
| 20. 8. | » 22% | » 1 280 000 |

Bluttransfusion

| | | |
|---|---|---|
| 22. 8. | Hb. 47% | E. 1 880 000 |
| 23. 8. | » 37% | |
| 25. 8. | » 40% | E. 1 620 000 |

Jetzt Leberdiät, wo die Hb.-Werte gerade wieder im Steigen begriffen sind.

| | | |
|---|---|---|
| 2. 9. | Hb. 47% | |
| 3. 9. | » 55% | |
| 5. 9. | » 65% | E. 3 200 000 |
| 14. 9. | » 60% | » 3 500 000 |
| 25. 10. | » 65% | » 3 480 000 |

Patientin wird gebessert entlassen.

Zwei Hauptansichten über den Entstehungsmechanismus der perniciösen Anämie stehen einander noch immer scharf gegenüber. Die eine nimmt die Schädigung des Knochenmarks als primär an, die andere geht von der gesteigerten Haemolyse aus. Geht man von der Schädigung des Knochenmarks aus, so müßte entweder eine ungenügende Menge roter Blutkörperchen gebildet werden, oder aber die Zahl der gebildeten Erythrocyten ist durchaus normal, nur ihre Lebensdauer ist besonders kurz, sie sind sehr leicht zerstörbar.

Morawitz versuchte letzteres zu beweisen durch seine Transfusionsversuche und konnte feststellen, daß die transfundierten Blutkörperchen der Gesunden länger im Körper weilten als die Blutkörperchen der Anämischen. Ausgehend von gesteigerter Haemolyse kann man sich wieder den Ort der Zerstörung der roten Blutkörperchen in der Blutbahn oder im reticuloendothelialen System vorstellen.

Welche theoretischen Erwägungen man auch immer anstellen mag, für den Arzt bleibt doch immer das Entscheidende die Wirkung eines Mittels. Und gerade die erfolgreiche Wirkung der Lebertherapie haben wir mit der Zeit gelernt, kritischer zu betrachten als zu Beginn der Epoche der Lebertherapie.

Schon allein die Zahl der seit dem Jahre 1895 bis 1930 ins Eppendorfer-Krankenhaus eingelieferten Perniciosakranken

zeigt, daß die Sterblichkeit seit Beginn der Lebertherapie kaum zurückgegangen ist. Zwar sinkt die Kurve 1927/28, dafür bemerkt man aber 1929/30 einen erneuten Aufstieg.

Auf das Schwanken in der Häufigkeit der perniciösen Anämie machte schon Schilling in der Deutschen medizinischen Wochenschrift aufmerksam, charakteristisch ist zum Beispiel das Ansteigen der Kurve nach dem Kriege.

Wieviele von den Arsenfällen suchen nun die Klinik ein zweites Mal auf, und wieviele werden überhaupt in Remission gebracht?

87 von 390 Fällen werden nur zur Remission gebracht und davon suchen 18 die Klinik nach dem Rückfall wieder auf.

Von 1927-1930 kommen 42 Kranke mit perniciöser Anämie zur Aufnahme, von denen 18 gebessert in Remission entlassen werden — also ein weit höherer Prozentsatz bei den mit Leber behandelten Patienten. Und von diesen 18 Fällen kommen nur 3 ein zweites Mal in die Klinik. Das wird wahrscheinlich

daran liegen, daß die Kranken Leber und Leberpräparate auch zu Hause nehmen können und so Rückfälle der Anämie seltener vorkommen als bei Arsenbehandlung, die man ja wegen der Intoxikationserscheinungen nicht zu lange fortsetzen durfte. Also ein Vorteil der Lebertherapie ist, daß man sie dauernd verwenden kann und so verhindert wird, daß die Patienten einen Rückfall bekommen, der den Zustand sehr verschlimmert und das Erzielen einer Remission erheblich erschwert.

Vergleicht man die Behandlungsdauer der Perniciosa-Kranken, so muß man feststellen, daß von den 87 noch nicht mit Leber behandelten Fällen jeder durchschnittlich 80 Tage im Krankenhaus war, während von den 18, die Leber oder Leberpräparate bekamen, jeder das Krankenhaus ungefähr nach 73 Tagen wieder verließ. Dieselben Zahlenwerte errechnete ich von 56 Fällen aus der Literatur, die mit Leber behandelt waren. Also beträgt die Differenz in der Behandlungsdauer vor und nach der Anwendung der neuen Therapie nur 7 Tage. Allerdings setzt die Therapie in den meisten Fällen nicht sofort ein. Die Zeit, die sowohl früher wie jetzt bis zur Anwendung eines Mittels verlief, deckt sich fast, und braucht darum nicht berücksichtigt zu werden.

Der Verdacht liegt also nahe, daß es garnicht die Leber (oder früher Arsen) ist, die die Fälle zur Remission bringt, sondern Leber und Arsen wirken nur zur Unterstützung der Spontanremission, die eben immer erst nach einer gewissen Zeit einsetzt. Daß es sogar Remissionen ohne jegliche Therapie gibt, ist ja, wie auch Naegeli und andere immer wieder betonen, seit langem bekannt. Und die Gefahr, diese Fälle dann mit als Erfolge der Lebertherapie zu buchen, ist natürlich groß. Es besteht also eine große Aehnlichkeit in der Wirkung zwischen Leber und Arsen. Es zeigen dies schon die oben angeführten Fälle, daß ob Arsen oder Leber therapeutisch angewandt wird, erst eine gewisse Zeit vergeht, vielleicht erst eine Spontanremission abgewartet werden muß, ehe das Mittel wirkt.

Dieses Abwarten einer Spondanremission, von anderen Autoren Latenzzeit genannt, ist nichts für die Lebertherapie Spezifisches. Man kannte sie genau so bei den mit Arsen behandelten Fällen. Ich errechnete rund 15 Tage bis zur Wirkung bei Leberbehandlung. Zählt man noch die durchnittlich 22 Tage hinzu, die der Patient ohne Leberbehandlung liegt, so kommt man auf rund 37 Tage bis zum Einsetzen der Remission, während früher die ersten Zeichen einer Remission erst nach ungefähr 53 Tagen auftraten. Also eine geringe Beschleunigung von 16 Tagen in der Wirkung der Therapie ist erreicht durch Leber.

Wichtig zur Beurteilung der Wirkung der Lebertherapie sind die Fälle, die sich durch Leber nicht auf die Norm bringen

lassen. Ja, selbst eine Unterstützung der Spontanremission gelingt nicht. Sogenannte leberrefraktäre Fälle.

*Adelheid Sch. 28. 1. 1929. 61 J.*

Seit 1922 Magenbeschwerden. Seit 1928 Herbst Verschlimmerung der Beschwerden, Gewichtsabnahme. Abneigung gegen Fleisch.

| | | | |
|---|---|---|---|
| 28. 1. | Hb. 34 % | E. 1 640 000 | L. 4 400 |
| 30. 1. | » 40 % | | |
| 2. 2. | » 45 % | E. 1 800 000 | |

Exitus letalis.

Trotz Ansteigens der Hb- und E.-Werte ein Versagen der Lebertherapie.

Wäre wirklich in der Leber das spezifische Mittel gegen die perniciöse Anämie gefunden, so müßte auf jeden Fall eine Besserung eintreten Mißerfolge sind also trotz der Lebertherapie noch zu verzeichnen. Von den 33 in Eppendorf behandelten Kranken kamen allein zwölf ad exitum.

1. E. B. — 72 J.

Wird schon moribund eingeliefert. Keine Wirkung der Leber mehr, wohl da Spontanremission nicht frühzeitig genug einsetzt.

| | | | |
|---|---|---|---|
| Hb. 25 % | E 1 120 000 | L. 5 600 | J. 1,1 |
| » 19 % | kurz vor dem Exitus. Tod an Anämie. | | |

2. Fr. Mo. — 42 J.

Erst Ansteigen der Blutwerte auf Leber. Es wird erreicht

| | | | |
|---|---|---|---|
| Hb. 55 % | E. 2 250 000 | L. 7 200 | J. 1,22 |

Absetzen der Leber, da unüberwindlicher Widerwille gegen Leber. Eine Zeitlang hält sich der Hb.-Gehalt nur mit Arsen-Promonta. Nach 14 Tagen jedoch stetes Sinken des Hb. Bluttransfusion bleibt ohne Erfolg. Ein Versuch mit Traubenzucker und Hepatopson-Nährklistieren hat keinen Erfolg. Das Befinden wird immer schlechter. Oedeme und Nonnensausen treten auf. Schließlich Exitus.

3. So. Gr. — 66 J.

Kommt somnolent. Eine Anamnese war nicht zu erheben.

| | | | |
|---|---|---|---|
| Hb. 40 % | E. 1 840 000 | L. 3 000 | (Haemation 2+) |

Eine Transfusion und Sondenfütterung mit Leber blieb ohne Erfolg. Exitus trotz Hb.-Wert von 60 %.

4. S. S. — 67 J.

Der Patient klagt über Schmerzen im Rücken und unter dem rechten Rippenbogen. Aufstossen und Kribbeln in den Fingern. Ab und an Nasenbluten. Patient liegt seit Wochen.

Hb. 50 % E. 1 662 500 L 7 100

Trotz Haepatrat Exitus nach 11 Tagen.

5. O. v. B. — 57 J.

Seit 1½ Jahren wird der Patient matter und blasser, klagt über Unsicherheit im Gehen, Erbrechen, Brennen auf der Zunge.

Hb. 42 % E. 1 780 000 L. 3 400

Exitus trotz Haepatrat unter den Zeichen der Herzinsuffizienz. Kurz vorher Hb. 35 %, E. 1 600 000, L. 5 400.

6. C. Sch — 60 J.

Beschwerden: Zungenbrennen, Leibschmerz, Erbrechen, müdes taubes Gefühl in den Beinen, matt, Knochendruckschmerz.

Hb. 50 % E. 2 380 000 L. 2 600 J. 1,08

Plötzlich Lungenembolie, nachdem das Blutbild schon geringe Besserung zeigte. Auf Leber Ansteigen des Hb. auf 70 %.

7. H. St. — 72 J.

Trotz Leber Sinken des Hb. Dekubitus, Incontinentia urinæ und Exitus let.

8. S. R. — 72 J.

Vorherrschen der spinalen Symptome. Anstieg des Hb. auf Leber bis auf 70 %. Schließlich Cystopyelitis und Exitus letalis. Also nicht an der Anämie, sondern durch die funikuläre Myelose.

9. M. P. — 48 J.

Hb. 30 % E. 1 145 000 L. 5 400 J. 1,36

Neben der Anämie Zeichen der funikulären Myelose und Blasenstörungen. Exitus letalis trotz Leber und Bluttransfusion.

10. D. K. — 54 J.

Der Patient hatte schon zu Hause Leber genommen. Aufhören damit wegen Ekels. Es wird sofort Haepatrat und Leber gegeben; dazu Bluttransfusion.

Hb. 35 % E. 1 660 000 L. 3 800

Jedoch Versagen der Lebertherapie, da sowohl Lebersuppe, wie Haepatrat dauernd erbrochen wurde.

11. W. P. — 68 J.

Trotz Haepatrat und Leberdiät dauernd Sinken des Hb.- und der Erythrozytenwerte. Exitus letalis unter den Zeichen der Anämie. Kurz vor dem Tode:

Hb. 29 % E. 2 600 000 L. 7 800

Es gibt also glatte Versager der Lebertherapie. Diese Anämie ist im wahren Sinne des Wortes perniciös. Die Patienten sterben, ohne daß man die geringste Wirkung durch Leber gesehen hätte.

Dann zeigt sich, daß das Alter einen gewissen Einfluß auf den schlechten Heilerfolg hat. Es scheint, daß das Knochenmark auf einen Bildungsreiz nicht mehr anspricht

Dazu kommen dann die Fälle, die einen solchen Abscheu vor Leber und Leberpräparaten haben, daß ihnen das Mittel nicht einzuverleiben ist; sie erbrechen alles wieder und gehen elend zu Grunde. Bei diesen Patienten wirkt dann oft eine Bluttransfusion lebensrettend.

Diejenigen Fälle, bei denen die funikuläre Myelose schlimmere Grade annimmt, sind ebenfalls der Leber gegenüber resistent. Zum Schluß tritt meist noch eine Cystitis hinzu, die eine Urogenital-Sepsis auslöst und so die besagte Todesursache ist.

Aehnliches wird von 182 Fällen aus der Literatur berichtet:

Bei 30 Fällen glatter Mißerfolg,
» 7 » Widerwille gegen Leber,
» 12 » Komplikationen mit anderen Krankheiten.

Sei es, daß anschließend an eine funikuläre Myelose eine Cystitis, Decubitus und Sepsis oder eine Komplikation mit irgend einer anderen Krankheit oder Embolie zum Tode führten. Ueberblickt man die Todesursachen, so stellt sich heraus, daß die Widerstandsfähigkeit gegenüber anderen Krankheiten herabgesetzt zu sein scheint.

Die Wirkung der Lebertherapie bezieht sich vor allen Dingen auf das Blutbild Vermehrung der Erythrozyten und des Haemoglobins sind die Hauptmerkmale. Dabei ist jedoch auffällig, daß der Färbeindex nicht sinkt, er bleibt in den meisten Fällen erhöht und nach Naegeli sind im Blutausstrich auch immer noch abnorm große Blutkörperchen nachzuweisen trotz Besserung der Anämie. Dabei ist zu beachten, daß die Therapie lange Zeit hindurch fortgesetzt werden muß, da sonst Anämierecidive auftreten können. Schon Minot und Murphy haben besonders auf die Anämierecidive hingewiesen und empfehlen die Beibehaltung einer langen Unterstützungsbehandlung mit 100 g Leber täglich und Einschieben von 2 — 3 leberfreien Tagen in der Woche.

Die geheilten Anämiker, die ihre Behandlung fortsetzen, können manchmal eine Polyglobulie aufweisen. Es werden Fälle in der Literatur beschrieben, wo man mit Leber zurückgehen mußte, um die Erythrozyten auf einen normalen Prozentsatz zu bringen.

Unbestritten ist in den meisten Fällen die Besserung des klinischen Symptomenkomplexes der Anämie. Der Appetit erscheint schnell wieder, der Kräftezustand bessert sich, das Fieber schwindet ungefähr nach einer Woche. In kurzer Zeit werden Gesichtsfarbe und sichtbare Schleimhäute wieder röter, die Temperatur sinkt zur Norm. Die Nebenerscheinungen der Anämie verschwinden, so auch die Oedeme, die Urobilinurie und das Haematin aus dem Serum. Jedoch die Achylia gastrica bleibt bestehen, und eine Besserung des neuro-anämischen Symptomenkomplexes ist durchaus nicht in allen Fällen erzielt worden. Schon unter den Mißerfolgen sind einige durch funiculäre Myelose bedingt. Minot und Murphy, die eine beständige Besserung der subjektiven Beschwerden wie Paraesthesien der Extremitäten und Störungen des Gehens feststellten, bemerkten Unterschiede bei den einzelnen Fällen. Waren nach ihrer Meinung die nervösen Störungen Folge einer bereits organisierten Sklerose der hinteren Stränge, blieb die Ataxie. In diesen fortgeschrittenen Fällen können die nervösen Störungen trotz der Behandlung zu solchen Komplikationen führen, die mit dem Tode enden Beispiele dafür, daß sich die Anämie bessert, die nervösen Erscheinungen aber bleiben, sind massenhaft in der Literatur. Zwei typische Krankengeschichten unter den Eppendorfer Fällen sind z. B. folgende:

*Kl. K. — 42 J.*

**1927** Beginn der Erscheinungen der funikulären Myelose. Damals Besserung des Blutbildes ohne Verschwinden des Kribbelgefühls. Auch jetzt bei erneuter Einlieferung gelingt es wieder, den Haemoglobingehalt auf 83 % und die Erythrozyten auf **3 300 000** zu bringen, jedoch der Gang bleibt unsicher. Der objektive neurologische Befund hat sich *nicht* geändert, während der Allgemeinzustand zufriedenstellend ist.

*C. M. — 26. 3. 1929 64 J.*

**1928** schon einmal wegen perniciöser Anämie behandelt. Nach der Besserung keine Leber mehr genommen. Bald Beginn der Erscheinungen der funikulären Myelose.

Hb. 75 % E. 2 900 000 L. 6 800.

Patientin bekommt Hepatrat. Ansteigen des Haemoglobins am 18. 5. auf 80 %. Nervenstatus ist jedoch objektiv *nicht* gebessert; Patientin fühlt sich zwar frisch und wohl.

In der Literatur existieren sehr verschiedene Meinungen in Bezug auf die Besserung des neuro-anämischen Symptomenkomplexes. So berichtet z. B. Wolff (M. Kl. 1928) von einem Fall, bei dem als einziges Zeichen der funikulären Myelose ein leichter Klonus der Füße zurückgeblieben ist. Diese Meinungsverschiedenheiten lassen sich vielleicht damit erklären, wenn man annimmt, daß die Heilung abhängig ist von der Organisierung der Läsionen. Frische, oberflächliche, wenig organisierte Läsionen sind regenerationsfähig. Alte, tiefe, organisierte Läsionen sind regenerationsunfähig. So versteht man, daß in manchen Fällen die Anämien und der neuro-anämische Symptomenkomplex sich unter der Lebertherapie bessern, während in anderen Fällen nur die Anämie schwindet und die spinalen Erscheinungen bleiben.

Von verschlimmernden Umständen kommen neben interkurrenten Infektionen noch die Recidive in Frage. Jedes Recidiv wirkt verschlechternd auf die Heilungsaussichten. Die Rückfälle treten meist auf, wenn der Patient mit der Leberbehandlung aussetzt. Das heißt also — man hat mit der Leber nicht die perniciöse Anämie geheilt, sondern lediglich ein Symptom — die Anämie — gebessert. Von einer Heilung darf man jedoch nur sprechen, wenn wirklich die Noxe beseitigt ist. Wie bei der Botriocephalusanämie Entfernung des Wurms oder bei der Graviditätsanämie Beendigung der Schwangerschaft. Solange das nicht der Fall ist, kann man nur von einer Dauertherapie reden. Daß diese erfolgreich sein kann, zeigen wohl am besten die 19 zur Remission gebrachten Eppendorfer Fälle, von denen nur 3 ein zweites Mal in die Klinik kamen. Also ein *längeres Bestehen einer Remission durch Leber ist erzielt.* Während vor der Zeit der Lebertherapie von 26 Fällen, die seit 1895 wieder zur Beobachtung kamen, eine Remission im Durchschnitt nur 240 Tage — also meist nicht einmal ein Jahr dauerte. Man muß also zusammenfassend sagen:

1. Bei Leberbehandlung kann ein höherer Prozentsatz an Kranken als früher gebessert entlassen werden.

2. Durch fortgesetzte Leberbehandlung wird ein längeres Anhalten der Besserung erzielt, was bei der bisherigen Behandlung nicht der Fall war.

3. Die Sterblichkeit der Perniziosakranken ist auch durch Leberdarreichung nicht heruntergegangen. Dagegen wird die Lebensdauer der Kranken verlängert.

4. Der Krankenhausaufenthalt ist durch die Lebertherapie nicht verkürzt worden und fast der gleiche wie bei der früheren Behandlung geblieben.

5. Die Wirksamkeit der Lebertherapie ist bei *enteraler* Zufuhr der Leber abhängig von dem jeweiligen Krankheitszustand

z. Zt. des Behandlungsbeginnes. Der Erfolg der Therapie setzt schneller und kräftiger ein, wenn schon vom Organismus aus spontan eine Besserung begonnen hat. Fällt der Behandlungsbeginn in den Anfang einer Verschlechterungsperiode, so bleibt die Leberwirkung bis zum Eintritt der spontanen Besserung (Remission) verzögert und wird dann erst schnell und kräftig.

6. Es wurde bei der Leberbehandlung nur eine Beseitigung oder Besserung der Blutveränderung und ihrer Folgen beobachtet. Besserung der Achylie und der funikulären Myelose wurden nicht festgestellt.

7. Es bleiben immer noch leberrefraktäre Fälle. Die Leber wirkt also nicht spezifisch, wie Schilddrüse bei Myxoedem oder Lebertran bei Rachitis, sondern sie wirkt lediglich als Unterstützung der Blutregeneration bei der Abwehr des Körpers gegen die bis jetzt noch unbekannte Noxe der perniciösen Anaemie. Es bleibt immer noch das auslösende Moment der perniciösen Anaemie zu erkennen, um sie ursächlich behandeln zu können.

# Lebenslauf.

Am 5. Mai 1906 wurde ich, Auguste Dora Mathilde *Drünert* als Tochter des Kaufmanns Emil Anton Drünert in Bremen geboren. Ich besuchte zuerst das Lyzeum und von der Untertertia an die realgymnasiale Studienanstalt in Bremen. Daselbst bestand ich am 25. Februar 1925 das Abiturienten-Examen. Im Oktober 1925 begann ich meine vorklinischen Studien in Freiburg im Breisgau, war ein vorklinisches Semester in München und bestand am Schluß des Sommer-Semesters 1927 das Physikum in Freiburg i. Br. Meine klinischen Studien betrieb ich in München, Hamburg und Zürich. In Hamburg bestand ich im Dezember 1930 das medizinische Staatsexamen und bin nun seit dem Januar 1931 auf der inneren Abteilung der Städt. Krankenanstalt in Bremen tätig.

Am Schlusse der Arbeit möchte ich Herrn Professor *Le Blanc* für gütige Ueberlassung des Themas und freundliche Unterstützung bei der Arbeit herzlich danken.

# Literaturverzeichnis.


| | |
|---|---|
| Adler, Sinek, Reimann, | M. Kl. 1926, 22 |
| Baatz, | Folia haematol. 1930, 39 |
| Basch, | M. Kl. 1928, 50 |
| Beck, | Therapie d. Gegenwart 1928, S. 120<br>Kl. W. 1926 Nr. 26<br>Kl. W. 1928 Nr. 28 |
| Benda, | M. Kl. 1924, Nr. 26 |
| Biberfeld, | D. m. W., 1927, Nr. 50/51 |
| Böhm, | D. m. W., 1928, Nr. 18 |
| Curschmann, | M. m. W., 1928, Nr. 4<br>M. Kl., 1929, Nr. 46 |
| Descastello, | M. Kl., 1928, Nr. 43 |
| Derra, | M m. W., 1928, Nr. 35 |
| Divonne, | Folia haematol. 1930, Bd. 40 |
| Ehrstroem, | Ztschr. f. klin. Med. 1927, Bd. 105 |
| Engel & Olin, | Kl. W., 1929, Nr. 12 |
| Fahr, | D. m. W., 1931, Nr. 1 |
| Fahr, | Virch. Arch. Bd. 273, Bd. 246 |
| Gloor, | Fola, haematol. 1930, Bd. 39 |
| Grafe, | M. m. W., 1928, Nr. 11 |
| Grassheim, | Kl. W., 1928, Nr. 30 |
| Greinacher, | Zentr. Bl. f. inn. Med. 1928, Nr. 50 |
| Grote, | Kl. W., 1928, Nr. 11 |
| Haintz, | Folia haematol. 1930, Bd. 39 |
| Henning, | Kl. W., 1928, Nr. 46 |
| Hess, | M. m. W., 1928, S. 1145, S. 1483 |
| Herold & Mühsam, | Kl. W., 1928, Nr. 4 |
| Hirsch, | M. Kl., 1927, Nr. 50 |
| Hittmair, | D. m. W., 1929, Nr. 10 |
| Hollmann, | D. m. W , 1929, Nr. 44 |
| Jagic & Spengler, | W. Kl. W , 1927, Nr. 47 |
| Jungmann, | Kl. W., 1928, Nr. 10 |
| Käding, | M. Kl., 1928, Nr. 28 |
| Kikuth, | M. m. W., 1928, S. 1595 |
| Krause, | Kl. W., 1929, Nr. 47 |
| Langstein, | D. m. W., 1928, Nr. 22 |
| Leschke, | Zentr. Bl. f. inn. Med. 1928, Nr. 5<br>Bericht vom Kongr. d. Brit. med. Assoc. |
| Lenhartz, | M. m. W., 1930, Nr. 16 |

| | |
|---|---|
| Tore Lind, | M. m. W., 1928, Nr. 15 |
| Löwenberg, | D. m. W., 1928, Nr. 51 |
| Löwenberg & Gottheil, | D. m. W., 1928, Nr. 15 |
| Lohmeyer, | Kl. W., 1928, Nr. 39 |
| Lottig, | Dtsch., Ztschr. f. Nervenhlkd. Bd. 105 |
| | M. m W., 1930, S. 858 S. 105 |
| Lotze, | Doktordissertation Greifswald 1928 |
| Macht, | Naunyn-Schmiedebergs Archiv Bd. 123 |
| Meinertz, | D. m. W., 1929, Nr. 6 |
| Matthes, | Lehrbuch der Differentialdiagnose innerer Krankheiten |
| Meyer-Ruegg, | Zentr. Bl. f. Gyn. 1906, Nr. 34 |
| Minot & Murphy, | Journ. of amer. med. Assoc. 1926, Bd. 87 |
| Meyran & Nothass, | Kl. W., 1929, Nr. 15 |
| Morawitz, | Arch. f. klin. Med., 1928 Bd. 159 |
| | M. m. W. 1930, S. 597 |
| Murphy & Brugsch, | M. m. W. 1930, Nr. 36 |
| Naegeli, | Jahreskurse f. ärztl. Fortbildung 1928 Märzheft |
| | Blutkrankheiten u. Blutdiagnostik 4. Aufl. |
| | Folia haematol. 1927, Bd. 34 |
| Naegeli & Gloor, | Folia haematol. 1930, Bd. 39 |
| Naegeli, Schottmüller u. a. | Verh. d. Dtsch. Ges. f. inn. Med. 1928 |
| Natanson, | D. m. W. 1928, Nr. 18 |
| Neidhardt & Bonnasch, | Ztschr. f. klin. Med. 1929, H. 2 |
| Neuburger, | M. Kl. 1928, Nr. 2, 1927, Nr. 45 |
| Newton, | Kl. W. 1928, Nr. 22 |
| Nothmann, | Kl. W. 1929, Nr. 40 |
| Oehme, | Ther. d. Gegenw. 1930 Janr. |
| Orban, | Mschr. f. Kinderhlkd. 1928, Bd. 42 |
| Pal, | W. kl. W. 1927, Nr. 43, 1928, S. 158 |
| Porges, | W. kl. W. 1927, Nr. 52 |
| Pulfer, | D. m. W. 1929, Nr. 3; Ther. d. Gegenw. Juli 1929 |
| Reckzeh, | Ztschr. f. klin. Med., 1928, Bd. 108 |
| Rosenow, | Kl. W. 1927, Nr. 33; M. Kl. 1928 Nr. 1 |
| | Lehrbuch d. Blutkrankheiten 1925 |
| Rosenthal, Wislicki u. a. | Kl. W. 1928, Nr. 21 |
| Schittenhelm, | Handbuch d. Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe 1924 |
| Schilling, | Kl. W. 1928, Nr. 19; D. m. W. 1929, 41 |
| Schottmüller, | M. m. W. 1927, Nr. 38; 1929, Nr. 31 |
| Scherkess & Goldstein, | D. m. W. 1929, Nr. 11 |
| Schulten, | M. m. W. 1928, Nr. 15; 1929, Nr. 31 |
| | Kl. W. 1929, Nr. 39; M. m. W. 1930, II |
| Schwarz, | W. kl. W. 1928, Nr. 6 |
| Schiff, | Kl. W. 1928, Nr. 11 |
| Schultz, | Die Naturwissenschaften 1928, Nr. 1, Ztschr. f. ärztl. Fortbildung 1928/12 |